

METHOD OF TREATING ALOPECIA**Publication number:** JP5507917 (T)**Publication date:** 1993-11-11**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- **international:** A61K31/495; A61K8/00; A61K8/14; A61K8/34; A61K8/49;
A61Q5/00; A61Q5/02; A61Q7/00; C07D405/12; A61K31/495;
A61K8/00; A61K8/14; A61K8/30; A61Q5/00; A61Q5/02;
A61Q7/00; C07D405/00; (IPC1-7): A61K7/06; C07D405/12

- **European:** A61K31/495; A61K8/49; A61Q7/00

Application number: JP19910510718T 19910619**Priority number(s):** WO1991EP01136 19910619; GB19900014221 19900626**Also published as:**

- WO9200057 (A1)
- ZA9104889 (A)
- SK278895 (B6)
- PT98089 (B)
- NZ250995 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 5507917 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9200057 (A1)**

Method of treating individuals with alopecia or having inferior quality hair, by administering to the scalp of said individuals an effective amount of ketoconazole. Novel compositions comprising as an active ingredient ketoconazole and an inert carrier.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP)
 ⑪ 公表特許公報 (A)

⑫ 特許出願公表
 平5-507917

⑬ 公表 平成5年(1993)11月11日

⑭ Int. Cl. ⁵ A 61 K 7/06 C 07 D 405/12	識別記号 8615-4C 8829-4C	⑮ 廉内整理番号 未請求 予備審査請求 有	⑯ 部門(区分) 3 (2)
---	----------------------------	-----------------------------	----------------

(全 6 頁)

⑰ 発明の名称 禿頭症の処置方法

⑱ 特願 平3-510718
 ⑲ 出願 平3(1991)6月19日

⑳ 翻訳文提出日 平4(1992)12月21日

㉑ 國際出願 PCT/EP91/01136

㉒ 國際公開番号 WO92/00057

㉓ 國際公開日 平4(1992)1月9日

優先権主張 ㉔ 1990年6月26日イギリス(GB)⑨014221.7

㉕ 発明者 ピエラール, ジエラール・イー ベルギー国ビー-4031-アングルー・リュデュサール-テイルマン
402

㉖ 出願人 ジヤンセン・ファーマシユーチュアル・ナムローゼ・フエンノーテシャツブ

㉗ 代理人 弁理士 小田島 平吉

㉘ 指定国 A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C A, C F(広域特許), C G(広域特許), C H(広域特許), C I(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F I, F R(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), G N(広域特許), G R(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, P L, R O, S D, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T G(広域特許), U S

請求の範囲

1. 禿頭症を患っている個人に、化合物ケトコナゾール又はその薬学的に許容されうる酸付加塩を、該禿頭症を逆転し、阻止し又は減退させるのに有効な量で投与することからなる禿頭症を患っている個人の処置方法。

2. 脂肪を有する個人に、化合物ケトコナゾール又はその薬学的に許容されうる酸付加塩を、髪質を改善するのに有効な量で投与することからなる脂肪を有する個人の処置方法。

3. 禿頭症を逆転し、阻止し又は減退させるための薬品の製造のための、ケトコナゾール又はその薬学的に許容されうる塩の使用。

4. 髪質を改善するための薬品の製造のための、ケトコナゾール又はその薬学的に許容されうる塩の使用。

5. 皮膚科学的に許容されうる液状担体及び禿頭症を逆転し、阻止し又は減退させるのに、或いは髪質を改善するのに有効な量の活性成分としての、ケトコナゾールを含有してなるローション (lotion)。

6. 0.1%~5% (重量/容積) のケトコナゾールを含有してなる請求の範囲第5項に記載のローション。

7. 0.2%~2.5% のケトコナゾール、20%~40% のプロピレングリコール、2.5%~5.5% のエチルアルコール、残余は水を含有してなる、請求の範囲第6項に記載のローション。

8. ケトコナゾールを皮膚科学的に許容されうる液状担体と緊密に混合することからなる、禿頭症を逆転し、阻止し又は減退させるための、或いは髪質を改善するのに効果的な請求の範囲第5、6又は7項のいずれかに記載されたローションの製造方法。

9. 請求の範囲第5~7項のいずれかに記載された組成物を含有してなるスプレヤー。

10. 禿頭症を逆転し、阻止し又は減退させるための、或いは髪質を改善するための、活性成分としてケトコナゾールをその使用説明書と共に含有する商業用包装体。

特表平5-507917 (3)

/v) の活性成分ケトナゾール：2.0～4.0%、特に2.0～3.0%、更に特に約2.5% (w/v) の量のプロピレンカーボネート；2.5～5.5%、特に2.5～3.5%、更に特に約2.8% (w/v) の量のエタノール；任意に、上に定義されそして類似の組成物に通常採用される他の成分を含有して成り、洗浄剤の残余の成分は水である。

前記調製剤の特別な例はサイクロデキストリン又はその誘導体を含有してなるものである。上記サイクロデキストリン又はその誘導体とは当該技術分野で公知の、局所的に許容される非置换及び置換サイクロデキストリン類、特に α -、 β -又は γ -サイクロデキストリン類及びエーテル、ポリエーテル、混合エーテルの如きその誘導体のことである。

上記サイクロデキストリン系調製剤を製造するには、ケトナゾールをサイクロデキストリン水溶液に、好みしくは激しく攪拌しながら添加し、そして残りの成分を添加する。最終的な組成物においては、サイクロデキストリンの量は約2.4～4.0%、特に約2.5～2.5%、更に特に約5.2～20%である。

本発明の方法において用いるため他の特別な組成物は、活性成分ケトナゾールがリボソーム含有組成物中で調製されているものである。例えば、ホスファチジルコリン類、エタノールアミン類、セリン類、スマシンゴミエリン類、カルジョリビン類、プラスマロゲン類、ホスファチジン酸、セレビオサイド、等を用いて形成される、下等な(多層の)リボソーム類又はユニラメラ(unicellular)リボソーム類、等の如き異なる種類のリボソーム類を用いることができる。リボソーム類の粘度は、キサンタンゴム、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース及びそれらの混合物の如き濃厚化剤の1又はそれ

以上を添加して増加させることができる。水性成分は、電解質、緩衝剤及び、防腐剤の如き他の成分との混合物であってもよい水から成ることができる。好みしい電解質は塩化カルシウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウムである。有機成分は、エタノール、グリセロール、プロピレングリコールの如き溶媒、ポリエチレングリコール及び、レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイソシトール、リソホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、等の如き適切なホスフォリビッドから成ることができる。リボソームの特性を選択的に改変するために添加することができる他の親油性添加剤は、例えばステアリルアミン、ホスファチジン酸、トコフェロール、コレステロール、ラノリン、等である。

軟膏、クリーム、洗浄液、スキンミルク、等を製造するためには、典型的には0.1～1.0%、特に0.1～5%、更に特に0.2～2.5%の、酸付加形態であってもよい活性成分ケトナゾールを、皮膚-及び-髪が許容する担体と緊密な混合物状に合体させる。高品質の組成物を簡単に製造するためには、活性成分ケトナゾールの微分割粒子、好みしくは微細化粒子を、及び任意に他の固体成分を、用いる。軟膏又はクリーム中では、担体は例えば1～20%、特に5～15%の濃厚化剤(humectant)、0.1～1.0%、特に0.5～5%の濃厚化剤及び水から構成され、或いは上記担体は7.0～9.9%、特に2.0～9.5%の界面活性剤、及び0～20%、特に2.5～15%の脂肪；又は8.0～9.9%特に9.0～9.9%の濃厚化剤；又は5～15%の界面活性剤、2～15%の濃厚化剤、0～8.0%の油、非常に少量(<2%)の防腐剤、着色剤及び/又は香料、及び水から構成されていてもよい。洗浄剤においては、担体は

例えば2～10%の低級アルコール、0.1～1.0%特に0.5～1%の界面活性剤、1～20%、特に3～7%の濃厚化剤、0～5%の緩衝剤、水及び少量(<2%)の防腐剤、染料及び/又は香料から構成される。スキンミルクにおいては、担体は典型的には1.0～5.0%の油、1～10%の界面活性剤、5.0～8.0%の水及び0～3%の防腐剤及び/又は香料から構成される。他の活性成分を0.005%～0.5%、特に0.01%～0.1%の投与範囲で配合してもよい。上記調製剤において、全%表示は重量/重量%を表す。上記調製剤中で引用された緩衝剤、界面活性剤、油、他の活性成分、等は薬品又は化粧品技術分野で用いられるこのような成分のいかなるものであってもよい。更に、上記組成物において1又はそれ以上の成分が組成物の主要部をなす場合、他の成分は明らかにそれらの記載された最高濃度で存在しないし、それ故組成物の残余部分をなすであろう。

上記組成物の多くにおいて、ケトナゾールの微細化形態、即ち1.0ミクロン以下の平均粒径を有する材料を用いるのが、高い表面積が溶解を助けるであろうから、有利である。

前記液状調合剤は局所投与に適した投与分配器具のいかなるものにも有利に包装できる。特に本調合剤、及び特に上記した新規洗浄剤は、例えば噴霧又は二酸化炭素の如き噴出剤(propellant)としての不活性圧縮ガスを用いて、或いはポンプスプレーを用いて、エアロゾルとして適用することができます。

本発明による使用に適した器具は、上記定義の洗浄剤及び噴出剤としての二酸化炭素を含有してなる噴霧器又はスプレーからなる。

更に本発明の別の側面においては、禿頭症を逆転し、阻止し、又は減

退させるため、又は髪質の改善のための薬品を製造するための上記定義の化合物ケトナゾールの利用が提供される。

ケトナゾール含有組成物は、必要により一定の間隔で、又は簡便に例えば各洗浄時又はその後に、処置されるべき領域に局所的に適用される。処置の期間は、処置されるべき状態の性質、程度及び重複度、並びに組成物の頻度によるであろう。通常皮膚や髪に薬を投与する場合に適用される代表的注意以外の特別な注意は何ら必要ない。

[実施例]

A. 組成物実施例

[実施例1] ケトナゾール2%クリーム

ケトナゾール	20mg
プロピレングリコール	200mg
ステアリルアルコール	75mg
セチルアルコール(setyl alcohol)	20mg
ソルビタンモノステアレート	20mg
ポリソルベート60(polysorbate60)	15mg
ミリスチン酸イソプロピル	10mg
無水亜硫酸ナトリウム	2mg
ポリソルベート80	1mg
精製水	q.s. ad 1g

ステアリルアルコール、セチルアルコール、ソルビタンモノステアレート及びミリスチン酸イソプロピルを二重壁ジャケット付槽内に仕込み、その混合物が完全に溶けるまで加熱する。この混合物を、別途製造された温度7.0～7.5℃の、純水、プロピレングリコール及びポリソルベ

要 約 書

を禿頭症の周辺部における毛髪領域について記録した。毛髪指数 (hair index) 又は毛指数 (pillary index) I_p を、毛髪周期 (hair cycle) の再生相 (anagen phase) における毛髪の割合 (A) (%) を測定し、平均直径 (C) (μm) をかけることにより計算した: $I_p = A \times C$ 。雄性遺伝子性禿頭症のない成人個人については、 I_p 値は 60 より高い。27ボランティアにおいては本試験を始めると I_p 値は 1.8 であったが、最初の 24 週の処置の間に少し変化した。U-試験 ($p < 0.05$) に従った I_p 値の相当の増加は 36 週目にあらわれた。毛指数の正味の改善は 60 週の処置の後では初期値の約 2 倍に到達するが、処置の間に観測された。これらの結果はケトコナゾールは禿頭症に有利な効果を有し、全体的な髪質を改善することを示している。

禿頭症の処置方法

有効量のケトコナゾールを個人の頭皮に投与することにより、禿頭症の又は髪質に劣る個人を処置する方法。活性成分としてのケトコナゾール及び不活性担体を含有してなる新規組成物。

国際調査報告書 International Application No. PCT/EP 91/01135		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If more than one classification apply, indicate all) According to International Patent Classification (IPC) or to the National Classification of IPC Int.Cl.5 A 61 K 7/00 A 61 K 31/455		
II. FIELDS SEARCHED <i>Maisonneuve Document Searcher*</i>		
Classification System	Classification System	
Int.Cl.5	A 61 K	
Documentary Search other than Maisonneuve Documentation in the Event that such Documentary are Indicated in the Fields Searched?		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category* Classification of Document, if not indicated, where appropriate, of the relevant passage** Reference to Claim No.†		
X	British Journal of Dermatology, vol. 116, no. 2, February 1987 (GB), M.K. Carr et al.: "Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole", pages 213-216, see page 213, line 1 - page 214, line 5; page 215, sub "Results" - page 216, paragraph 5	4, 5, 6, 8 9, 10
X	British Journal of Dermatology, vol. 116, no. 2, February 1987 (GB), C.A. Green et al.: "Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole", pages 217-221, see page 217 "Summary"; page 218, lines 3-9; page 220, sub "Discussion" - page 221, paragraph 5	4, 5, 6, 8 9, 10
<small>* Special categories of cited documents: "A" Awareness indicating the general state of the art which is not considered to be of particular interest "C" Citation of documents but published on or after the International filing date "D" Document which may still be cited as a prior art document in which it is not to be cited in the publication acts of another Office or other special reasons (as specified) "P" Document pertaining to an oral amendment, file, exhibition or other action "T" Document pertaining to the International filing date but not to the priority date claimed "U" Patent application filed after the International filing date in priority date and not in conflict with the application for which the International filing date is concerned "V" Patent application filed before the International filing date in priority date and not in conflict with the application for which the International filing date is concerned "W" Document published before the International filing date in priority date and not in conflict with the application for which the International filing date is concerned "X" Document published after the International filing date in priority date and not in conflict with the application for which the International filing date is concerned "Y" Document published before the International filing date in priority date and in conflict with the application for which the International filing date is concerned "Z" Document published after the International filing date in priority date and in conflict with the application for which the International filing date is concerned</small>		
IV. CERTIFICATION		Date of filing of the International Search Report 19-09-1991
Name and Address of the Examining Authority EUROPEAN PATENT OFFICE		Signature of Examining Officer M. VAN DER LAAR

International Application No. PCT/EP 91/01135		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category*	Classification of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Reference to Case No.
X	US,A,4569935 (E.W. ROSENBERG et al.), 11 February 1986, see claims; column 1, line 67 - column 2, line 28; examples III, IV	4, 5, 6, 8 -10
P, A	EP,A,0396184 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 7 November 1990, see claims; examples 4, 6	5, 6